

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PRIORITY  
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

10/01 8484
REC'D 26 JUN 2000
WIPO
PCT

28/12

EP 00 5278

## Bescheinigung

Die Merck Patent GmbH in Darmstadt/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Thienopyrimidine"

am 19. Juni 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 16. Februar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 28 146.7

Waasmu



A 9161

06.90  
11/98

100-10004-1

**Merck Patent Gesellschaft  
mit beschränkter Haftung**

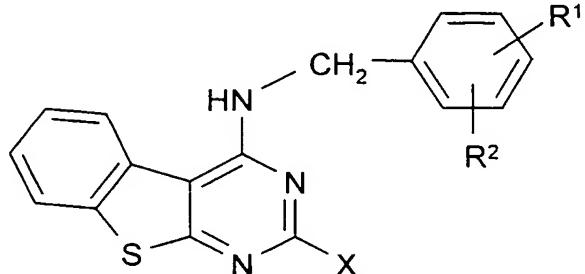
**64271 Darmstadt**

**Thienopyrimidine**

### Thienopyrimidine

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



10

worin

15

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

20

X einfach durch R<sup>7</sup> substituiertes R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup>,

R<sup>4</sup> lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

R<sup>5</sup> Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,

R<sup>6</sup> Phenyl oder Phenylmethyl,

25

R<sup>7</sup> COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CON(A)<sub>2</sub> oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und

30

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

wobei mindestens einer der Reste R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> OH bedeutet,

35

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

Pyrimidinderivate sind beispielsweise aus der EP 201 188 oder der WO 93/06104 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Insbesondere zeigen sie eine spezifische Inhibierung der cGMP-Phosphodiesterase (PDE V).

Chinazoline mit cGMP-Phosphodiesterase hemmender Aktivität sind z.B. in J. Med. Chem. 36, 3765 (1993) und ibid. 37, 2106 (1994) beschrieben.

Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann nach Methoden bestimmt werden, wie sie z.B. in der WO 93/06104 beschrieben sind.

Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen für cGMP- und cAMP-Phosphodiesterase wird durch die Ermittlung ihrer IC<sub>50</sub>-Werte (Konzentration des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50 %ige Inhibierung der Enzymaktivität zu erreichen) bestimmt.

Zur Durchführung der Bestimmungen können nach bekannten Methoden isolierte Enzyme verwendet werden (z.B. W.J. Thompson et al., Biochem. 1971, 10, 311). Zur Durchführung der Versuche kann eine modifizierte "batch"-Methode von W.J. Thompson und M.M. Appleman (Biochem. 1979, 18, 5228) angewendet werden.

Die Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, insbesondere der Herzinsuffizienz und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen (erektiler Dysfunktion).

Die Verwendung von substituierten Pyrazolopyrimidinonen zur Behandlung von Impotenz ist z.B. in der WO 94/28902 beschrieben.

Die Verbindungen sind wirksam als Inhibitoren der Phenylephrin-induzierten Kontraktionen in Corpus cavernosum-Präparationen von Hasen.

Diese biologische Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von F. Holmquist et al. in J. Urol., 150, 1310-1315 (1993) beschrieben wird.

Die Inhibierung der Kontraktion, zeigt die Wirksamkeit der erfindungsmaßen Verbindungen zur Therapie und/oder Behandlung von Potenzstörungen.

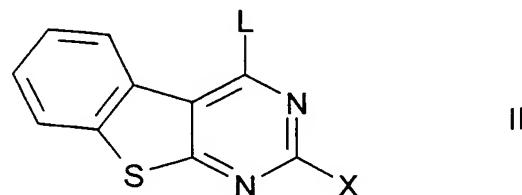
10 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

15 Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung

von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen,

20 dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

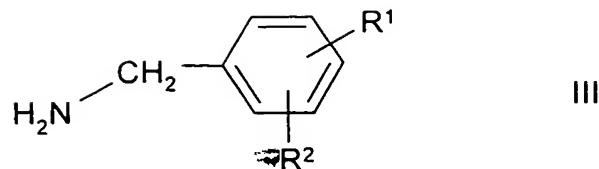


worin

30 X die angegebene Bedeutung hat,

und L Cl, Br, OH, SCH<sub>3</sub> oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

35 mit einer Verbindung der Formel III



5        worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

10        oder

15        b)        in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyangruppe umwandelt

oder

20        c)        in einer Verbindung der Formel I einen Rest R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> in einen anderen Rest R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> umwandelt, indem man eine Alkoxygruppe in eine Hydroxygruppe umwandelt,

25        und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

Vor- und nachstehend haben die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X und L die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

30        A bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl.

35

X bedeutet einen einfach durch R<sup>7</sup> substituierten R<sup>4</sup>-, R<sup>5</sup>- oder R<sup>6</sup>-Rest.

5       $R^4$  bedeutet einen linearen oder verzweigten Alkylenrest mit 1-10 C-Atomen, wobei der Alkylenrest vorzugsweise z.B. Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, Butylen, Isobutylen, sek.-Butylen, Pentylen, 1-, 2- oder 3-Methylbutylen, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropylen, 1-Ethylpropylen, Hexylen, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentylen, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutylen, 1- oder 2-Ethylbutylen, 1-Ethyl-1-methylpropylen, 1-Ethyl-2-methylpropylen, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropylen, lineares oder verzweigtes Heptylen, Octylen, Nonylen oder Decylen bedeutet.

10      $R^5$  bedeutet ferner z.B. But-2-en-ylen oder Hex-3-en-ylen. Ganz besonders bevorzugt ist Ethylen, Propylen oder Butylen.

15      $R^5$  bedeutet Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen, vorzugsweise z.B. Cyclopentylmethylene, Cyclohexylmethylene, Cyclohexylethylen, Cyclohexylpropylen oder Cyclohexylbutylen.

20      $R^5$  bedeutet auch Cycloalkyl mit vorzugsweise mit 5-7 C-Atomen. Cycloalkyl bedeutet z.B. Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

25     Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I. Die Reste  $R^1$  und  $R^2$  können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, F, Cl, Br oder I. Bevorzugt stehen sie unabhängig voneinander für Hal und Hydroxy. Mindestens einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  bedeutet Hydroxy.

30     Der Rest  $R^7$  bedeutet vorzugsweise z.B. COOH, COOCH<sub>3</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CONH<sub>2</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub> oder CN.

35     Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind. Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Id ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

5

in Ia      X      durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder CN substituiertes R<sup>4</sup>, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;

10      in Ib      R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>      jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,  
                  X      durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder CN substituiertes R<sup>4</sup>, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;

15                wobei mindestens einer der Reste R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> OH bedeutet;

in Ic      R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>      jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,  
                  X      einfach durch R<sup>7</sup> substituiertes Alkylen mit 2-5 C-Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,  
                  R<sup>7</sup>      COOH oder COOA,  
                  A      Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
                  Hal      F, Cl, Br oder I bedeuten  
wobei mindestens einer der Reste R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> OH bedeutet;

20      in Id      R<sup>1</sup>      Hal,  
                  R<sup>2</sup>      OH,  
                  X      einfach durch R<sup>7</sup> substituiertes Alkylen mit 2-5 C-Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,  
                  R<sup>7</sup>      COOH oder COOA,  
                  A      Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
                  Hal      F, Cl, Br oder I bedeuten,

25                sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

35

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5

10 In den Verbindungen der Formeln II oder III haben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X und n die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

15 Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

20 Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

25 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

30 Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

35 Verbindungen der Formel II können z.B. durch Umsetzung mit  $POCl_3$  aus den entsprechenden Hydroxypyrimidinen erhalten werden, die aus Thiophenderivaten und CN-substituierten Alkylencarbonsäureestern aufgebaut werden (Eur. J. Med. Chem. 23, 453 (1988)).

35 Die Darstellung der Hydroxypyrimidine erfolgt entweder durch Dehydrierung entsprechender Tetrahydrobenzthienopyrimidinverbindungen oder

nach der für die Herstellung von Pyrimidinderivaten üblichen Cyclisierung von 2-Aminobenzthiophen-3-carbonsäure-derivaten mit Aldehyden oder Nitrilen (z.B. Houben Weyl E9b/2).

5 Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

10 Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

15

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

20

25

30 Es ist ferner möglich, in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umzuwandeln, z.B. indem man einen Ester oder eine Cyangruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert. Estergruppen können z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

35

Carbonsäuren können z.B. mit Thionylchlorid in die entsprechenden Carbonsäurechloride und diese in Carbonsäureamide umgewandelt werden. Durch Wasserabspaltung in bekannter Weise erhält man aus diesen Carbonitrile.

5 Verbindungen der Formel I, in denen R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> OA bedeuten, können nach bekannten Methoden der Etherspaltung in die entsprechenden Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> Hydroxy bedeutet.

10 Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

15 So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammonium-salz umgewandelt werden.

20 Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z.B. Ethanol-amin.

25 Andererseits kann eine Base der Formel I mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Malein-

30

35

säure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ehandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure; p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. 5 Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen 10 der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in 15 eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase V-Hemmer.

20 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

25 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, 30 Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhalte-

nen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, 5 Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cGMP(cyclo-Guanosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt, 10 eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen 15 finden.

Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise 20 zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt. 25

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. 30

35

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$

FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)<sup>+</sup>Beispiel 1

5        3-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester  
[erhältlich durch Cyclisierung von 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydrobenzothiophen-3-carbonsäuremethylester mit 3-Cyanpropionsäuremethylester, Dehydrierung mit Schwefel und nachfolgender Chlorierung mit Phosphoroxichlorid/Dimethylamin] und 3-Chlor-4-methoxybenzylamin ("A") in N-  
10      Methylpyrrolidon werden 5 Stunden bei 110° gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester als farbloses Öl.

15      Analog erhält man durch Umsetzung von "A"  
mit 2-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-essigsäuremethylester  
2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäuremethylester.

20      Analog erhält man durch Umsetzung von "A"  
mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester  
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester.

25      Analog erhält man durch Umsetzung von "A"  
mit 5-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.

30      Analog erhält man durch Umsetzung von "A"  
mit 5-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.

35      Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 7-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester.

5 Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 2-[4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohex-1-yl]-  
essigsäuremethylester

10 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

15 mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
cyclohexancarbonsäuremethylester  
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester

### Beispiel 2

20 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
propionsäuremethylester wird in Ethylenglycolmonomethylether gelöst und  
nach Zugabe von 32 %iger NaOH 5 Stunden bei 110° gerührt. Nach Zu-  
gabe von 20 %iger HCl wird mit Dichlormethan extrahiert. Durch Zugabe  
von Petrolether erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, F. 218°.

30 Die ausgefallenen Kristalle werden in Isopropanol gelöst und mit Ethanol-  
amin versetzt. Nach Kristallisation erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-  
benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, Ethanol-  
aminsalz.

Analog erhält man die Verbindungen

35 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-buttersäure, F. 225°; Ethanolaminsalz F. 150°;

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, F. 210°; Ethanolaminsalz F. 141°;

5 Analog erhält man aus den unter Beispiel 1 aufgeführten Estern die nachstehenden Carbonsäuren:

10 2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäure,

15 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

20 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,

25 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz, F. 167°;

20 Beispiel 3

25 Eine Mischung von 1,5 g 4-(4-Chlorbenzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-phenylcarbonsäuremethylester ("B"), hergestellt durch Dehydrierung der entsprechenden 5,6,7,8-Tetrahydrobenzthieno-[2,3-d]-pyrimidinverbindung mit Schwefel und nachfolgender Chlorierung mit Phosphoroxichlorid / Dimethylamin, und 1,5 g 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin in 20 ml N-Methylpyrrolidon wird 4 Stunden auf 110° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 2,6 g 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäuremethylester, F. 203-204°.

30 Analog Beispiel 2 erhält man aus 1,2 g des Esters daraus 1,0 g 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, Ethanolaminsalz F. 189-190°.

35 Analog erhält man die Verbindung

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure, Ethanolaminsalz, F. 130°;

Beispiel 4

5

1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure und 1,2 Äquivalente Thionylchlorid werden 2 Stunden in Dichlormethan gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und man erhält 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäurechlorid.

10

Man überführt in wässriges Ammoniak, röhrt eine Stunde und erhält nach üblicher Aufarbeitung 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid.

15

Beispiel 5

20

1 Äquivalent DMF und 1 Äquivalent Oxalylchlorid werden bei 0° in Acetonitril gelöst. Danach wird 1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid zugegeben. Es wird eine Stunde nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionitril.

Beispiel 6

25

Die in den Beispielen 1 bis 5 erhaltenen Verbindungen können nach bekannten Methoden der Etherspaltung in die entsprechenden Hydroxyverbindungen umgewandelt werden. So erhält man die nachstehenden Verbindungen

30

3-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester,

35

2-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäuremethylester,

4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester,

5 5-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester,

7-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester,

10 2-{4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäuremethylester,

15 4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester,

20 3-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

25 3-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

25 5-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,

30 2-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäure,

35 7-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

2-{4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,

4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,

5 4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure,

4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure,

10 4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure,

15 3-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid,

3-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionitril.

Beispiel 7

20 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 0,01 mol 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexancarbonsäuremethylester mit 0,02 mol 3-Chlor-4-Hydroxy-benzylamin in 40 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon nach üblicher Aufarbeitung

25 4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester.

30 Analog erhält man die Verbindungen

30 4-[4-(3-Methoxy-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester und

35 4-[4-(4-Hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester.

Durch Esterhydrolyse analog Beispiel 2 erhält man daraus die Verbindungen

5        4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz, Fp: 200-202°;

10        4-[4-(3-Methoxy-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,

15        4-[4-(4-Hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

20        4-[4-(3-Methoxy-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

25        5-[4-(3-Methoxy-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,

30        2-[4-(3-Methoxy-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäure,

35        7-[4-(3-Methoxy-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

40        2-[4-[4-(3-Methoxy-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,

45        4-[4-(4-Hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

50        5-[4-(4-Hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,

2-[4-(4-Hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
essigsäure,

5        7-[4-(4-Hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
heptansäure,

2-{4-[4-(4-Hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,

10        3-{4-[4-(4-Hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
cyclohexyl-1-yl}-propionsäure.

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

**Beispiel B: Suppositorien**

15

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

**Beispiel C: Lösung**

20

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

**Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher

35

Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel F: Dragees**

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel G: Kapseln**

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel H: Ampullen**

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

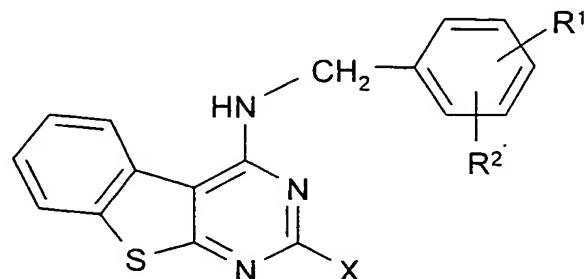
20 **Beispiel I: Inhalations-Spray**

25 Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

15

$R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

20

$X$  einfach durch  $R^7$  substituiertes  $R^4, R^5$  oder  $R^6$ ,

$R^4$  lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen,  
worin eine oder zwei  $CH_2$ -Gruppen durch  $-CH=CH-$   
Gruppen ersetzt sein können,

$R^5$  Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,

$R^6$  Phenyl oder Phenylmethyl,

$R^7$  COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CON(A)<sub>2</sub> oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und

Hal F, Cl, Br oder I

30

bedeuten,

wobei mindestens einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  OH bedeutet,

35

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

## 2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

5 (a) 3-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

10 (b) 7-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;

15 (c) 5-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

(d) 2-{4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure;

15 (e) 4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

## 20 3. Verfahren zur Herstellung

von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen,

5 dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



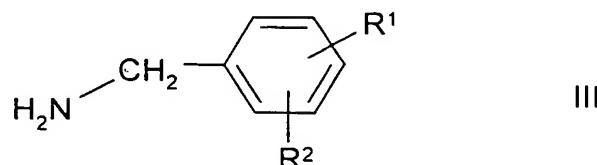
worin

35 X die angegebene Bedeutung hat,

und L Cl, Br, OH,  $\text{SCH}_3$  oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III

5



10

worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

15

oder

20

b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyangruppe umwandelt

oder

25

c) in einer Verbindung der Formel I einen Rest R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> in einen anderen Rest R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> umwandelt, indem man eine Alkoxygruppe in eine Hydroxygruppe umwandelt,

30

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

35

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halb-

flüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

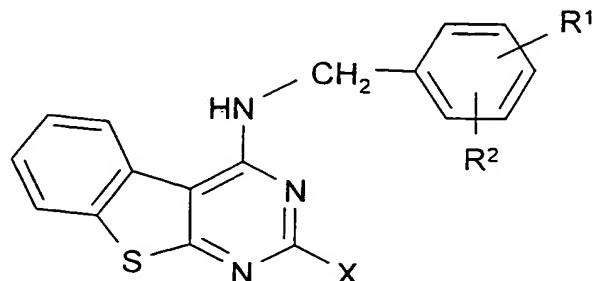
5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
10. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.
15. Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase V-Hemmer.
20. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.
25. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.

30

35

**Zusammenfassung****Thienopyrimidine der Formel I**

5



10

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze,

15

worin

20

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zeigen eine Phosphodiesterase V-Hemmung und können zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen eingesetzt werden.

25

30

35